






BENZAMINE DERIVATIVES

Patent number: WO9931092
Publication date: 1999-06-24
Inventor: BERNOTAT-DANIELOWSKI SABINE (DE); DORSCH DIETER (DE); GANTE JOACHIM (DE); ANZALI SOHEILA (DE); JURASZYK HORST (DE); MEDERSKI WERNER (DE); MELZER GUIDO (DE); WURZIGER HANNS (DE); BUCHSTALLER HANS-PETER (DE)
Applicant: BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE (DE); MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER (DE); GANTE JOACHIM (DE); ANZALI SOHEILA (DE); JURASZYK HORST (DE); MEDERSKI WERNER (DE); MELZER GUIDO (DE); WURZIGER HANNS (DE); BUCHSTALLER HANS PETER (DE)
Classification:
- international: C07D413/14; C07D413/12; C07D295/26; C07C257/18; A61K31/41; A61K31/495; A61K31/155
- european: C07C257/18; C07C311/05; C07C311/18; C07D263/20B; C07D295/22C2; C07D413/10; C07D417/14
Application number: WO1998EP07673 19981127
Priority number(s): DE19971055268 19971212

Also published as:

 EP1056743
 DE1975526
 RU2203897
 AU744002 (

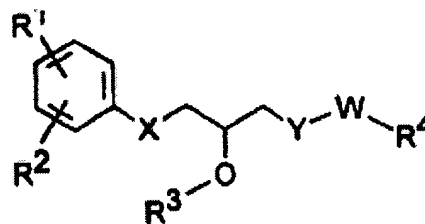
Cited documents:

 EP0710657
 DE4203201
 DE2835369
 EP0623615
 EP0741133
more >>

Abstract not available for WO9931092

Abstract of correspondent: **DE19755268**

The invention relates to novel compounds of formula (1) wherein X, Y, W, R<1>, R<2>, R<3> and R<4> have the meaning cited in Claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in prophylaxis and/or therapy for thromboembolic diseases.





19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 55 268 A 1**

21 Aktenzeichen: 197 55 268.4
22 Anmeldetag: 12. 12. 97
43 Offenlegungstag: 17. 6. 99

51 Int. Cl.⁶:
C 07 D 263/20
C 07 D 413/12
C 07 D 413/14
C 07 D 403/12
C 07 D 409/12
C 07 D 405/12
C 07 C 311/15
C 07 C 257/18
A 61 K 31/42
A 61 K 31/155
C 07 C 303/40
A 61 K 31/18

DE 197 55 268 A 1

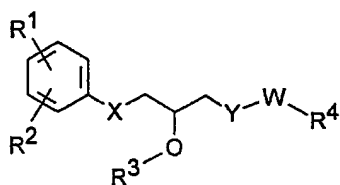
// (C07D 413/12, 263:20,271:07)C07D 295/16,211/58,C07C 311/05,311/18,311/19, C07B 43/00,41/02

71 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

72 Erfinder:
Dorsch, Dieter, Dr., 64372 Ober-Ramstadt, DE;
Juraszyk, Horst, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim,
DE; Wurziger, Hanns, Dr., 64291 Darmstadt, DE;
Gante, Joachim, Prof., 64291 Darmstadt, DE;
Mederski, Werner, Dr., 64390 Erzhausen, DE;
Buchstaller, Hans-Peter, Dr., 64331 Weiterstadt, DE;
Anzali, Soheila, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim,
DE; Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr., 61231 Bad
Nauheim, DE; Melzer, Guido, Dr., 65719 Hofheim,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

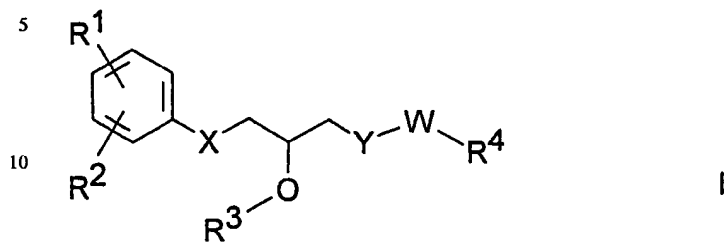
- 54 Benzamidinderivate
57 Neue Verbindungen der Formel I



worin
X, Y, W, R¹, R², R³ und R⁴ die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

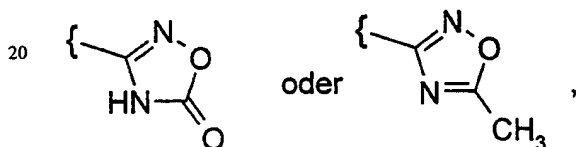
DE 197 55 268 A 1

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



15 worin

R^1 -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁵)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminschutzgruppe substituiert sein kann,



25 R^2 H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

R^3 R⁵ oder -[C(R⁵)₂]_n-COOR⁵,

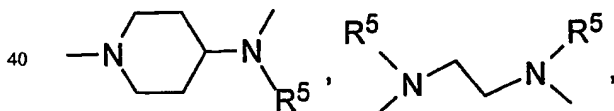
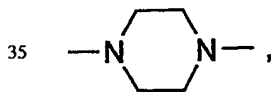
R^3 und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings, wobei R^3 -C=O und X N bedeutet,

R^4 A, Cycloalkyl, -[C(R⁵)₂]_nAr, -[C(R⁵)₂]_nHet oder -CR⁵=CR⁵-Ar,

30 R^5 H, A oder Benzyl,

X O oder NR⁵,

Y O, NR⁵, N[C(R⁵)₂]_n-Ar, N[C(R⁵)₂]_n-Het, N[C(R⁵)₂]_n-COOR⁵,



N[C(R⁵)₂]_n-CON(R⁵)₂, N[C(R⁵)₂]_n-CONR⁵Ar oder N[C(R⁵)₂]_n-CONAr₂,

45 W eine Bindung, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONR⁵-,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr', COR⁵, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

50 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵, CON(R⁵)₂, COR⁵, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

55 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze.

60 Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

65 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z. B. aus der EP 0 540 051 B1 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z. B. in der WO 97/08165 beschrieben. Aromatische Heterocyklen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z. B. aus der WO 96/10022 bekannt.

Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das seinerseits zur Thrombusbildung beiträgt. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen.

Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z. B. von J. Hauptmann et al. in Thrombosis and Haemostasis 63, 220-223 (1990) beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z. B. nach der Methode von T. Hara et al. in Thromb. Haemostas. 71, 314-319 (1994) erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

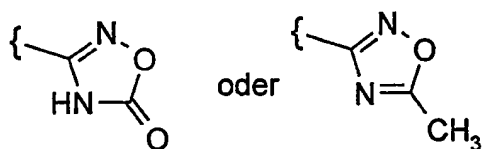
a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,

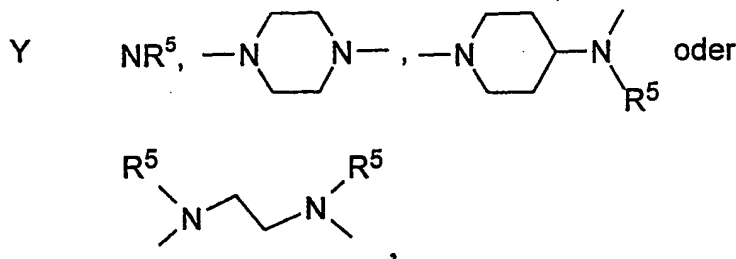
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder

eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt, oder

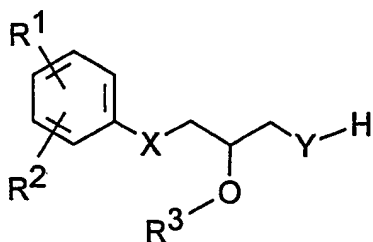
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹



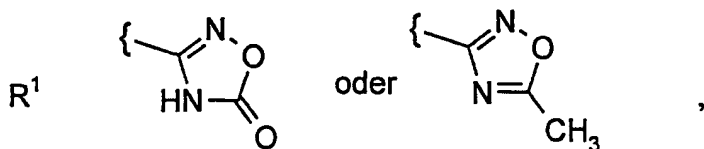
R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



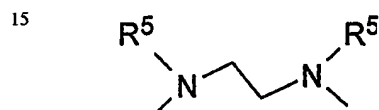
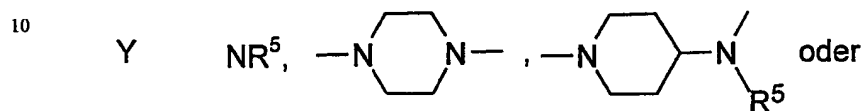
W -SO₂- oder -CO- bedeuten,
und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
eine Verbindung der Formel II



worin



R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



20 bedeuten,
und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

25 R^4 -W-L III

worin

W -SO₂- oder -CO- bedeutet,

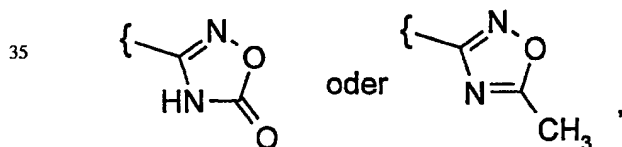
R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

30 umsetzt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R^1

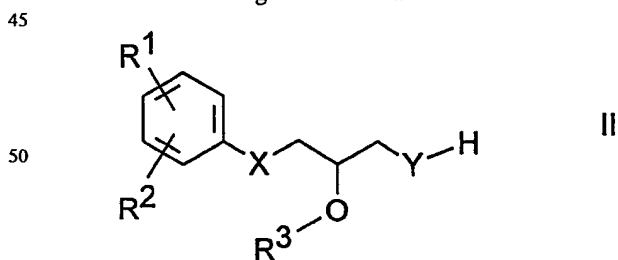


40 R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
Y O,

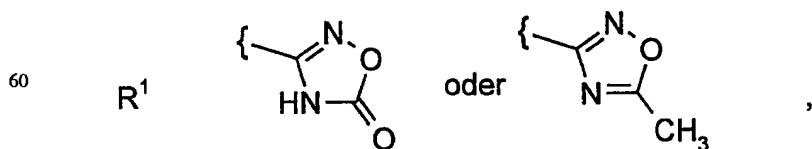
W eine Bindung bedeuten,

und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

eine Verbindung der Formel II



55 worin



65 R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
Y O bedeuten,

und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel IV

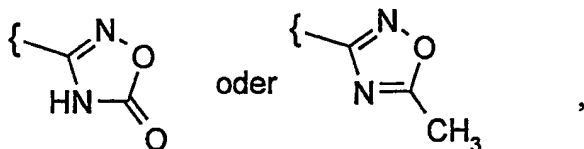
R⁴-W-OH IV

worin

W eine Bindung bedeutet,
und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt, oder

5

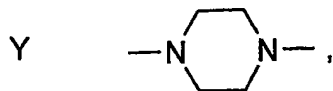
d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin R¹



10

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

15



20

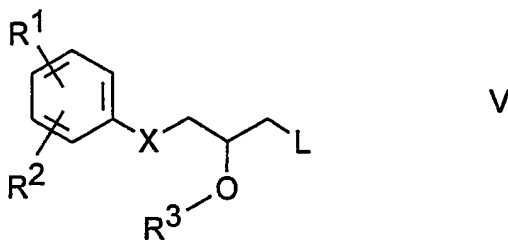
W eine Bindung,

R⁴-[C(R⁵)₂]_nAr oder -[C(R⁵)₂]_nHet,

n 0 bedeuten,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
eine Verbindung der Formel V

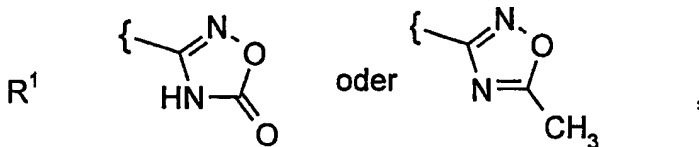
25



30

35

worin



40

45

R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

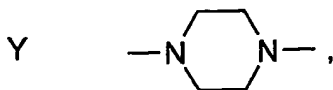
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel VI

R⁴-W-Y-H VI

50

worin

W eine Bindung,



55

R⁴-[C(R⁵)₂]_nAr oder -[C(R⁵)₂]_nHet und

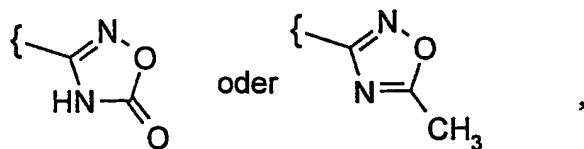
n 0 bedeuten,

umsetzt, oder

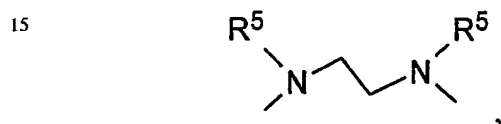
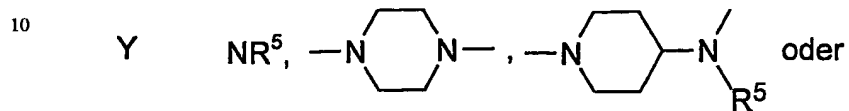
e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin R¹

60

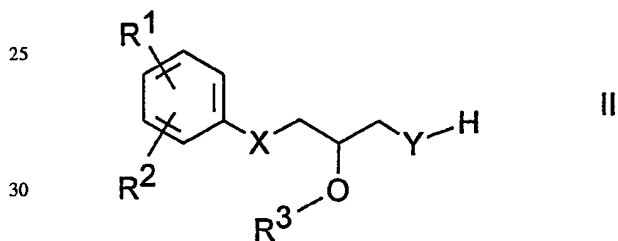
65



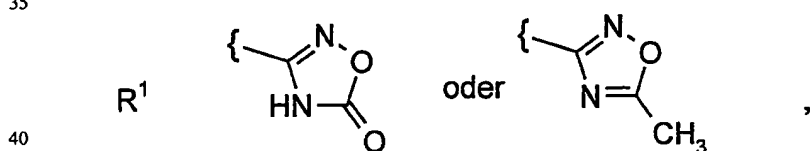
R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



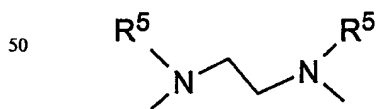
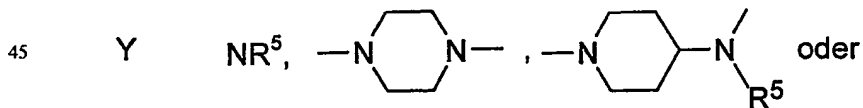
20 W -CONH- bedeuten,
und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
eine Verbindung der Formel II



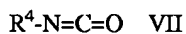
worin



R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

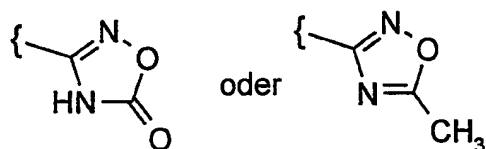


55 bedeuten,
und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel VII



60 worin
 R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt, oder
f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin R^1

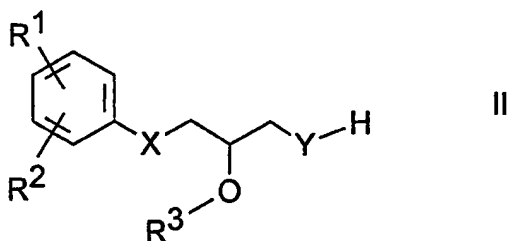
65



5

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
 $Y N[C(R^5)_2]_n-COOR^5$,
 W SO_2 bedeuten,
 und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 eine Verbindung der Formel II

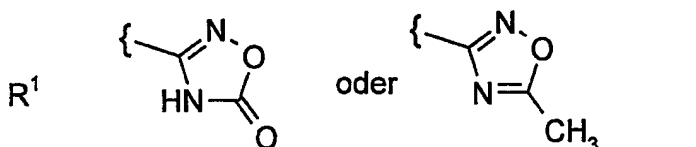
10



15

20

worin



25

30

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings, bedeuten,
 $Y N[C(R^5)_2]_n-COOR^5$
 und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
 mit einer Verbindung der Formel VIII

35

R^4-SO_2-L VIII

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 umsetzt, oder

40

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

X NH und

R^3 H bedeutet,

und R^1 , R^2 , R^4 , Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder

45

h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R -C(=NH)-NH₂ bedeutet,

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt, oder

50

i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandelt,

indem man beispielsweise

55

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

60

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. R^5 , gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter L, W, X, Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und n die bei den Formeln I bis VIII angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1 bis 20, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl,

65

1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl.

A bedeutet weiterhin z. B. Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Allyl oder Crotyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Cycloalkyl bedeutet z. B. auch den Rest eines bicyclischen Terpens, wie z. B. 3-Menthyl, besonders bevorzugt ist der Campher-10-yl-Rest.

COR⁵ ist Acyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

R² bedeutet vorzugsweise H, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Nitro, Amino, Methylamino, Dimethylamino, Ethylamino, Diethylamino, Acetamido, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, ferner auch Acyl oder Benzoyl.

Insbesondere bedeutet R² H.

R³ bedeutet vorzugsweise A, Benzyl, CH₂COOH oder CH₂COOA, insbesondere jedoch H.

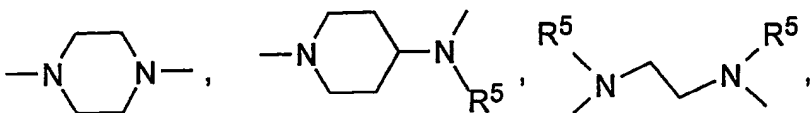
R⁴ bedeutet vorzugsweise z. B. A, Cycloalkyl, Ar, CH₂Ar, CH₂CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CH₂Het oder CH=CH-Ar.

R⁵ bedeutet H, A oder Benzyl, insbesondere jedoch H.

X bedeutet O, NH, NA oder N-Benzyl.

R³ und X bedeuten zusammen auch -CO-N-, wobei mit der -CH₂-CH-O-Einheit ein Fünfring gebildet wird.

Y bedeutet vorzugsweise z. B. O, NH, N-Methyl, N-Ethyl, N-Ar, N-CH₂-Ar, N-Het, N-CH₂-Het; N-COOA, N-CH₂-COOA, N-CH₂-COOH, N-CH₂-COOBenzyl,



NCH₂-CONH₂, NCH₂-CONHA, NCH₂-CONA₂, NCH₂-CONR⁵Ar oder NCH₂-CONAr₂.

W bedeutet vorzugsweise z. B. eine Bindung, -SO₂- oder -CO-, ferner auch -COO- oder -CONH-.

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstittuiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z. B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentylloxy, Hexylloxy, Benzylloxy, Phenethylloxy, Methylthio, Ethylthio, Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Phenylsulfinyl, Phenylsulfonyl, Nitro, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Formamido, Acetamido, Propionylamino, Butyrylamino, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Phenylsulfonamido, (4-Methylphenyl)-sulfonamido, Carboxymethoxy, Carboxyethoxy, Methoxycarbonylmethoxy, Methoxycarbonylethoxy, Hydroxymethoxy, Hydroxyethoxy, Methoxyethoxy, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Cyan, Phenylaminocarbonyl, Acyl oder Benzoyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, ferner auch Biphenyl.

Ar bedeutet daher bevorzugt z. B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-(Phenylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-(Methylsulfonamido)-phenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 3-Amino-4-chlor-, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlorphenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylaminophenyl, 2,3-Diaminophenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Trimethoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl, 3-Amino-6-methylphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 2,5-Dimethyl-4-chlorphenyl.

Ar' bedeutet insbesondere z. B. Phenyl oder Naphthyl, ferner bevorzugt z. B. o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, in- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl oder o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl.

Het bedeutet vorzugsweise z. B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3, 4 oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5 oder 6 Pyrimidyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4 Oxadiazol 3 oder 5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzo-

thiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8- chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benz[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

Het ist unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ substituiert.

"Mehrfach" bedeutet zwei-, drei-, vier- oder fünffach.

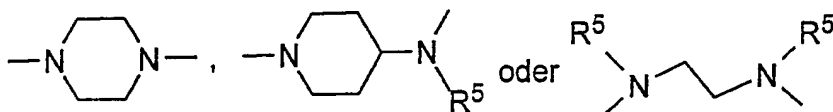
Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia R² H bedeutet;

in Ib R³ R⁵ oder (CH₂)_n-COOR⁵ bedeutet;

in Ic R⁴ A, Cycloalkyl, -(CH₂)_nAr, -(CH₂)_nHet oder -CH=CH-Ar bedeutet;

in Id Y O, NR⁵, N(CH₂)_n-Ar, N(CH₂)_n-Het, N(CH₂)_n-COOR⁵,



bedeutet;

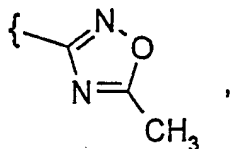
in Ie A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können, bedeutet;

in If Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, Phenyl, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOPhenyl, NHSO₂A, NHSO₂Phenyl, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHPhenyl, COR⁵, COPhenyl, S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl, bedeutet;

in Ig Ar' Phenyl, bedeutet;

in Ih Het unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Phenyl, OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOPhenyl und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes Thiazol, Thiophen, Pyridin, Benzothiophen, 1,3-Benzodioxol, 1,4-Benzodioxan, 2,1,3-Benzothiadiazol, bedeutet;

in Ii R¹ -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-(CH₂)_n-Ar, -COOA, substituiert sein kann, oder



R² H,

R³ R⁵ oder -(CH₂)_n-COOR⁵,

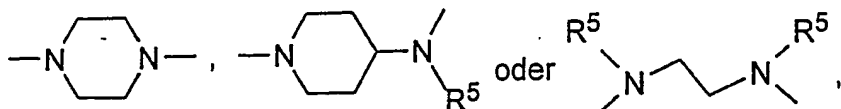
R³ und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

R⁴ A, Cycloalkyl, -(CH₂)_nAr, -(CH₂)_nHet oder -CH=CH-Ar,

R⁵ H, A oder Benzyl,

X O oder NR⁵,

Y O, NR⁵, N(CH₂)_n-Ar, N(CH₂)_n-Het, N(CH₂)_n-COOR⁵,



NCH₂-CONH₂, NCH₂-CONHA, NCH₂-CONA₂, NCH₂-CONR⁵Ar oder NCH₂-CONAr₂,

W eine Bindung, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONH-,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R^1 , A, Phenyl, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCO$ -Phenyl, $NHSO_2A$, $NHSO_2$ Phenyl, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONH$ Phenyl, COR^5 , $COPhenyl$, $S(O)_nA$ oder $S(O)_nAr$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar' , OR^5 , $COOR^5$, CN, $N(R^5)_2$, NO_2 , $NHCOA$, $NHCOAr'$ und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R' -N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe $-COOH$ eine Gruppe $-COOR''$ tragen, worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

Die Einführung der Oxadiazolgruppe gelingt z. B. durch Umsetzung der Cyanverbindungen mit Hydroxylamin und Reaktion mit Phosgen, Dialkylcarbonat, Chlorameisensäureester, N,N' -Carbonyldiimidazol oder Acetanhydrid.

Es können auch mehrere – gleiche oder verschiedene – geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1–20, insbesondere 1–8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzyloxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1–20, insbesondere 1–10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u. a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

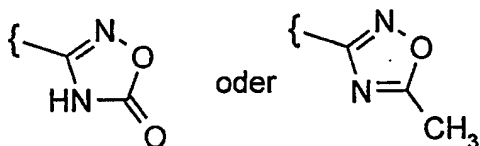
Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt – je nach der benutzten Schutzgruppe – z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9 : 1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15–30° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15–30°.

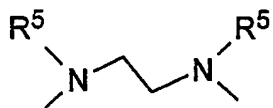
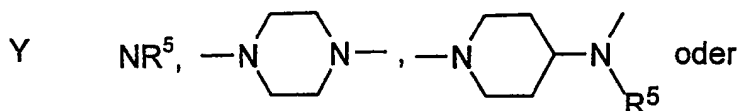
Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem

Oxadiazolderivat)) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20–30° und 1–10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10%igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20–30°.

Verbindungen der Formel I,
worin R¹



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



W -SO₂- oder -CO- bedeuten,
und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

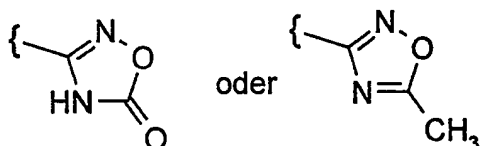
In den Verbindungen der Formel III bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums. Auch der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente der Formel II bzw. des Alkylierungsderivates der Formel III kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 20° und 130°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,
worin R¹



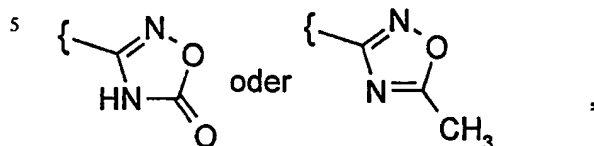
R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
Y O,

W eine Bindung bedeuten,
und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II, worin Y O bedeutet, mit Verbindungen der Formel IV in einer Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von z. B. Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat in einem inerten Lösungsmittel, umsetzt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin Y O bedeutet, und IV sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so kön-

nen aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I,
worin R¹



10 R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



W eine Bindung,

R⁴-[C(R⁵)₂]_nAr oder -[C(R⁵)₂]_nHet,
n 0 bedeuten,

20 und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

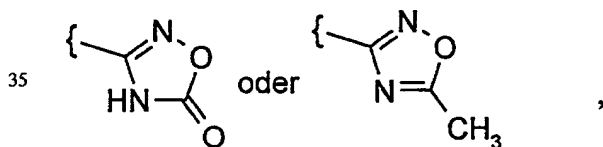
können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI um-

25 In den Verbindungen der Formel V bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

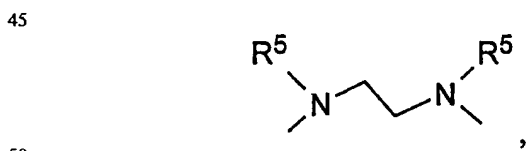
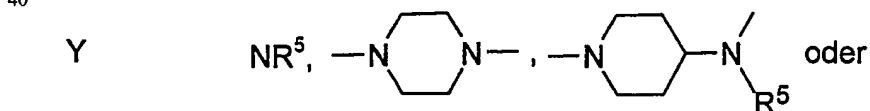
Die Umsetzung der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln V und VI sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30 Verbindungen der Formel I,
worin R¹

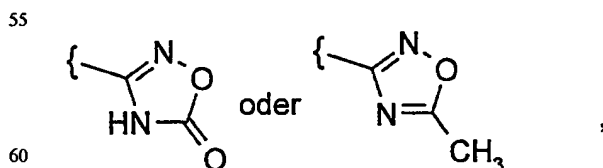


40 R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



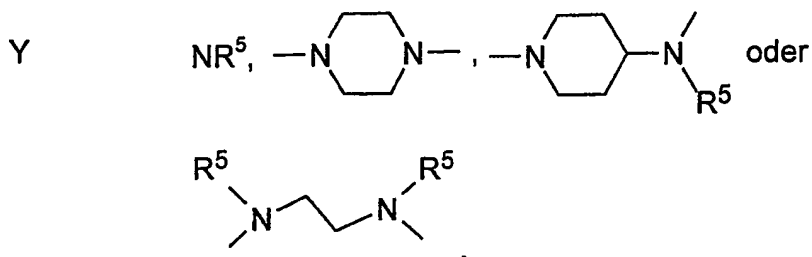
W -CONH- bedeuten,

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II
worin R¹



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

65



5

10

W -CONH- bedeuten,

und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel VII umsetzt.

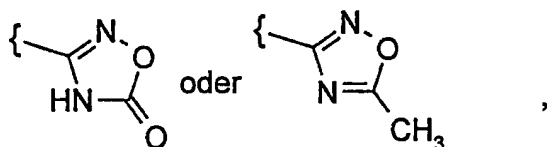
Die Umsetzung dieser Verbindungen der Formel II, worin W -CONH- bedeutet, mit Verbindungen der Formel VII erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

15

Die Ausgangsverbindungen der Formel II, worin W -CONH- bedeutet, und der Formel VII sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Verbindungen der Formel I, worin R^1

20



25

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

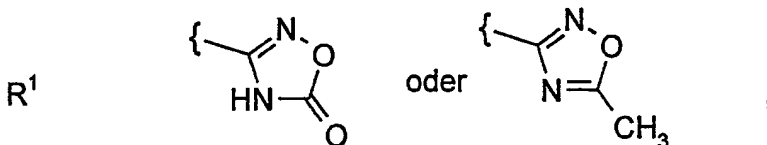
$\text{Y N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-COOR}^5$,

W SO_2 bedeuten,

und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II,

30

worin



35

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

$\text{Y N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-COOR}^5$

40

und R und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der Formel VIII umsetzt.

In den Verbindungen der Formel VIII bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z. B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

45

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel II, worin $\text{Y N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_n\text{-COOR}^5$ bedeutet, mit Verbindungen der Formel VIII erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel und bei Temperaturen wie oben angegeben.

Verbindungen der Formel I, worin

X NH und

R^3 H bedeutet,

50

und R^1 , R^2 , R^4 , Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

können aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit gesetzt werden. Dies geschieht unter Bedingungen wie unter "Schutzgruppenabspaltung" beschrieben.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 -C(=NH)-NH₂ bedeutet, können ferner aus der entsprechenden Cyanverbindung erhalten werden.

55

Die Umwandlung einer Cyangruppe in eine Amidinogruppe erfolgt durch Umsetzung mit z. B. Hydroxylamin und anschließender Reduktion des N-Hydroxyamidins mit Wasserstoff in Anwesenheit eines Katalysators wie z. B. Pd/C.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel I ($\text{R}^1 = \text{-C(=NH)-NH}_2$) kann man an ein Nitril der Formel I ($\text{R}^1 = \text{CN}$) auch Ammoniak an lagern. Die Anlagerung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H₂S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z. B. CH₃I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH₃ zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z. B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithium-bis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

60

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere Rest(e) Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 in einen oder mehrere Rest(e) Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandelt, z. B. indem man eine Aminogruppe acyliert oder Nitrogruppen (beispielsweise durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert.

65

Ester können z. B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Tempe-

raturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylsessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z. B. Ethanolamin können verwendet werden.

Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann, kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z. B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z. B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z. B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z. B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z. B. im Verhältnis 82 : 15 : 3.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische

Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9 : 1. Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M⁺ FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺.

5

Beispiel 1

Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-piperazin-1-ylmethyl-oxazolidin-2-on ("A") [erhältlich durch Umsetzung von Methansulfonsäure-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethylester mit 1-tert.-Butoxycarbonylpiperazin und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril; Abspaltung der BOC-Gruppe mit HCl/Dioxan und anschließende Behandlung mit Natriumhydroxidlösung] und 110 mg 2,4,6-Trichlorbenzolsulfonylchlorid in 10 ml Dichlormethan wird mit 400 mg 4-Dimethylaminopyridin auf Polystyrol versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, entfernt das Lösungsmittel und erhält 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on, FAB 586/588.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 4-Biphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

15

mit 2-Phenylvinylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Nitrophenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

20

mit 2,5-Dimethoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Naphthylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

25

mit 2-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (2-Acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Cyanphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-cyanphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

30

mit 5-Nitro-2-methylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(5-nitro-2-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Benzylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-benzylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

35

mit Decylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-decylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlor-4-fluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

40

mit 4-Chlor-2,5-dimethylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2-Fluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

45

mit 3,4-Dibromphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dibromphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3-Chlorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 2,6-Dichlorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,6-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

50

mit 3,4-Dichlorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 3,5-Dichlorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

55

mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit Methylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-methylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 2-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

60

mit 2-Nitrobenzylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitrobenzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit (4-Methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

65

mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormeth-

- oxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit (1S)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit (1R)-(Campher-10-yl)-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 5 mit (2,2,5,7, 8-Pentamethylchroman-6-yl)-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 10 mit 4-tert.-Butylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3,5-Dinitro-4-methoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,5-dinitro-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 15 mit Ethylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-ethylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;
 mit 4-Nitrophenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 20 mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 2,4-Dinitrophenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit Isopropylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-isopropylsulfonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;
 25 mit 4-Ethylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 4-Brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 30 mit 2,3,4-Trifluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,3,4-trifluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 2,2,2-Trifluorethylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,2,2-trifluorethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 35 mit 3-Nitro-4-methylphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitro-4-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 2-Nitro-6-chlor-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-6-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 40 mit 2,5-Dimethoxyphenylacetylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-Fluorbenzoylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 45 mit 4-Trifluormethoxybenzoylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-Pyridylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 50 mit 2-Benzothienylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 4-Chlorphenylacetylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 1-Naphthylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 55 mit (1,3-Benzodioxol-5-yl)-carbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 3-Nitrobenzoylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-nitrobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 60 mit 4-Biphenylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit Cyclopentylcarbonsäurechlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit [5-Chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 65 mit 4-Chlor-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
 mit 5,7,7-Trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-

[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on;
mit 2-Butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 2-Butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on; 5
mit 2-Nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 4-Brom-2-ethyl-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-brom-2-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on; 10
mit 4-Trifluormethyl-phenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on; 15
mit 1-Naphthylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit 4-Tolylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on; 20
mit 4-Propylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,
mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on; 25
mit 2-(Naphth-1-yl)-ethylsulfonylchlorid 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;
mit Chlorameisensäureisobutylester 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on. 30

Beispiel 2

Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 15 ml Methanol wird mit 100 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-[2-Oxo-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 546/548. 35

Analog erhält man durch Hydrierung aus den in Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen die nachstehenden Benzamidinderivate

4-[2-Oxo-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 520; 40
4-[2-Oxo-5-[4-(2-phenylethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;
4-[2-Oxo-5-[4-(2-aminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 459;
4-[2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 504;
4-[2-Oxo-5-[4-(2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 494; 45
4-[2-Oxo-5-[4-(2-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;
4-[2-Oxo-5-[4-((2-acetamido-4-methyl-thiazol-5-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin Trifluoracetat, FAB 522;
4-[2-Oxo-5-[4-(2-cyanphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 469; 50
4-[2-Oxo-5-[4-(5-amino-2-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 473;
4-[2-Oxo-5-(4-benzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 458;
4-[2-Oxo-5-(4-decylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 508;
4-[2-Oxo-5-[4-(2-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512; 55
4-[2-Oxo-5-[4-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;
4-[2-Oxo-5-[4-(4-chlor-2,5-dimethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 506; 60
4-[2-Oxo-5-[4-(2-fluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 462;
4-[2-Oxo-5-[4-(3,4-dibromphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 600/602/604;
4-[2-Oxo-5-[4-(3-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;
4-[2-Oxo-5-[4-(2,6-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512; 65
4-[2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 512;

- 4-[2-Oxo-5-[4-(3,5-dichlorophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 512;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 458;
 4-[2-Oxo-5-[4-(methylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 382;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-methylsulfonylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB
 5 522;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-aminobenzylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 473;
 4-[2-Oxo-5-[4-((4-methoxycarbonyl-3-methoxy-thiophen-2-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 538;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 512;
 10 4-[2-Oxo-5-[4-(4-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 528;
 4-[2-Oxo-5-[4-(((1S)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 518;
 4-[2-Oxo-5-[4-(((1R)-campher-10-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 518;
 4-[2-Oxo-5-[4-((2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-yl)-sulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin,
 15 Acetat, FAB 570;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 486;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-tert.-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 500;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3,5-diamino-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat,
 20 FAB 504;
 4-[2-Oxo-5-(4-ethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 396;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-nitrophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 459;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-trifluoromethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat,
 FAB 528;
 25 4-[2-Oxo-5-[4-(2,4-diaminophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 474;
 4-[2-Oxo-5-(4-isopropylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 410;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-ethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 472;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat,
 FAB 606/608;
 30 4-[2-Oxo-5-[4-(2,3,4-trifluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 498;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 480;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2,2,2-trifluorethylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB
 450;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3-amino-4-methylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat,
 35 FAB 473;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-amino-6-chlorophenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat,
 FAB 585;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2,5-dimethoxyphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 482;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3,4-dichlorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 476;
 40 4-[2-Oxo-5-[4-(3-fluorbenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 426;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethoxybenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 492;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3-pyridylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 409;
 4-[2-Oxo-5-[4-(2-benzothienylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 463;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylacetyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 456;
 45 4-[2-Oxo-5-[4-(1-naphthylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 458;
 4-[2-Oxo-5-[4-((1,3-benzodioxol-5-yl)-carbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB
 452;
 4-[2-Oxo-5-[4-(3-aminobenzoyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 423;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-biphenylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 484;
 50 4-[2-Oxo-5-[4-(cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 400;
 4-[2-Oxo-5-[4-[5-chlor-1-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-sulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 558;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-chlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 478;
 4-[2-Oxo-5-[4-[5,7,7-trimethyl-2-(1,3,3-trimethylbutyl)-octylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 620;
 55 4-[2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1-dimethylpropyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 586;
 4-[2-Oxo-5-[4-[2-butoxy-5-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 628;
 60 4-[2-Oxo-5-[4-(2-amino-4-trifluormethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-brom-2-ethyl-phenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Trifluoracetat,
 FAB 550/552;
 4-[2-Oxo-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 512;
 65 4-[2-Oxo-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 528;
 4-[2-Oxo-5-[4-(isobutyloxycarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 404.

Beispiel 3

Eine Lösung von 100 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2,4,6-trichlorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on in 8 ml Methanol wird mit 3 ml 1 N Natronlauge versetzt und 48 Stunden bei 60° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol, FAB 556/558. 5

Analog erhält man

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3,4-difluorphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 10

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 20

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 25

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 30

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 35

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol; 40

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-propan-2-ol. 45

Beispiel 4

Eine Lösung von 60 mg 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenylamino]-1-[4-(2,6-dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propan-2-ol in 5 ml Methanol wird mit 50 mg Raney-Nickel und einem Tropfen Essigsäure versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4-[3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 516/518. 50

Analog erhält man durch Hydrierung aus den unter Beispiel 3 aufgeführten Propan-2-ol-derivaten die nachstehenden Verbindungen

4-[3-[4-(3-fluor-4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 466;

4-[3-[4-(1-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 468; 55

4-[3-[4-(4-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 486;

4-[3-[4-(4-biphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 494;

4-[3-[4-(3-trifluormethylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 486;

4-[3-[4-(4-trifluormethoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 502;

4-[3-[4-(4-isopropylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 460; 60

4-[3-[4-(4-butylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 474;

4-[3-[4-(4-methoxyphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 448;

4-[3-[4-(4-tolylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 432;

4-[3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 460;

4-[3-[4-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 502; 65

4-[3-[4-(2-phenylvinylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 446;

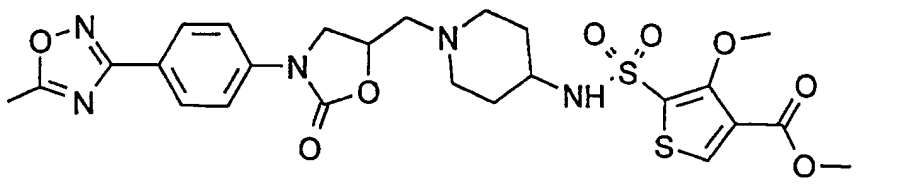
4-[3-[4-[2-(naphth-1-yl)-ethylsulfonyl]-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 496.

Beispiel 5

Eine Lösung von 10,0 g 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl]-methansulfonsäuremethyl-ester, 6,73 g 4-BOC-aminopiperidin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 200 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-(4-BOC-amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on.

Die Abspaltung der BOC-Gruppe erfolgt mit TFA in Dichlormethan und man erhält 5-(4-Amino-piperidin-1-ylmethyl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("B").

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "B" mit (3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylchlorid (3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonsäure-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-amid

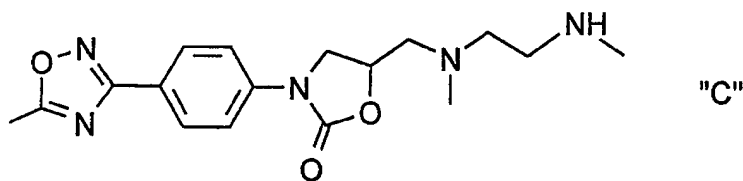


mit Benzolsulfonylchlorid N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;
mit 3,4-Dimethoxybenzolsulfonylchlorid 3,4-Dimethoxy-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;
mit Butylsulfonylchlorid N-(1-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-butylsulfonamid;
mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid 2,4,6-Trimethyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;
mit Phenylvinylsulfonylchlorid Phenylvinyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-sulfonamid;
mit 2-Methylsulfonylbenzolsulfonylchlorid 2-Methylsulfonyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-benzolsulfonamid;
mit 4-Biphenylsulfonylchlorid 4-Biphenyl-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-sulfonamid;
mit 5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylchlorid 5-Dimethylamino-N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid;
mit 1-Naphthylsulfonylchlorid N-(1-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-piperidin-4-yl)-1-naphthylsulfonamid.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen
4-[5-[4-(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-thiophen-2-yl)-sulfonylamino]-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 552;
4-[5-[4-(Benzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 458;
4-[5-[4-(3,4-Dimethoxybenzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 518;
4-[5-[4-(Butylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 438;
4-[5-[4-(2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 500;
4-[5-[4-(Phenylethylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 486;
4-[5-[4-(2-Methylsulfonylbenzolsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 536;
4-[5-[4-(4-Biphenylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 533;
4-[5-[4-(5-Dimethylamino-1-naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 551;
4-[5-[4-(1-Naphthylsulfonylamino)-piperidin-1-ylmethyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 458.

Beispiel 6

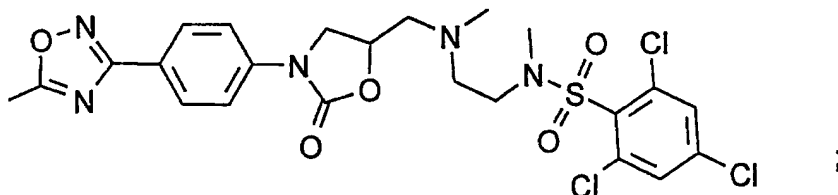
Eine Lösung von 10,0 g 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl]-methansulfonsäuremethyl-ester, 7,4 g N,N'-Dimethylethylendiamin und 8,5 g Natriumhydrogencarbonat in 400 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-[[Methyl-(2-methylamino-ethyl)-amino]-methyl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("C").



5

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "C"
 mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid 2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid

10



15

mit 2-Trifluormethoxyphenylsulfonylchlorid 2-Trifluormethoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 2,4,6-Trichlorphenylsulfonylchlorid 2,4,6-Trichlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Isopropylphenylsulfonylchlorid 4-Isopropyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid 4-Propyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Acetamidophenylsulfonylchlorid 4-Acetamido-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 2-Naphthylsulfonylchlorid N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid;
 mit 3-Trifluormethylphenylsulfonylchlorid 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Chlor-3-nitro-phenylsulfonylchlorid 4-Chlor-3-nitro-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit Phenylvinylsulfonylchlorid N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-phenylvinylsulfonamid;
 mit Benzylsulfonylchlorid 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzylsulfonamid;
 mit Toluylsulfonylchlorid 4-Methyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Methoxyphenylsulfonylchlorid 4-Methoxy-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 1-Naphthylsulfonylchlorid N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-1-naphthylsulfonamid;
 mit 4-Biphenylsulfonylchlorid N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-4-biphenylsulfonamid;
 mit 3,4-Difluorphenylsulfonylchlorid 3,4-Difluor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Pentylphenylsulfonylchlorid 4-Pentyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Butylphenylsulfonylchlorid 4-Butyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 4-Methylsulfonylphenylsulfonylchlorid 4-Methylsulfonyl-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-benzolsulfonamid;
 mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid 6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid.

20

25

30

35

40

45

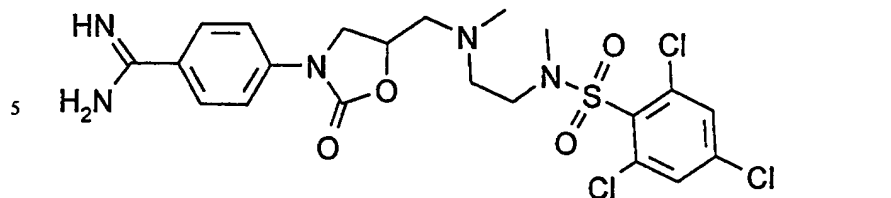
50

55

60

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus die nachstehenden Verbindungen
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2,4,6-trichlor-benzolsulfonyl)-amino)-ethyl]-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoacetat, FAB 548/550

65

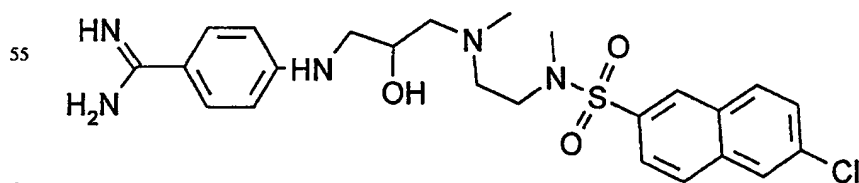


- 10 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-trifluormethoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin Acetat, FAB 530;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 514;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-isopropyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;
 15 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-propyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 488;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-acetamido-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 503;
 20 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 496;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-trifluormethyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 514;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3-amino-4-chlor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;
 25 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(phenylethylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 474;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(benzylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 460;
 30 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-tolylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 460;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methoxy-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 476;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(1-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 496;
 35 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-biphenylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 522;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(3,4-difluor-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;
 40 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-pentyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 516;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-butyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;
 45 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(4-methylsulfonyl-benzolsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 502;
 4-{5-[(Methyl-{2-[methyl-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-ethyl)-amino]-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 530.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus 6-Chlor-N-methyl-N-[2-(methyl-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-ethyl]-2-naphthylsulfonamid die Verbindung

4-[3-((2-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-ethyl)-methylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin Acetat, FAB 504



Beispiel 7

Eine Lösung von 10,6 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethyl-ester und 3,17 g Natriumazidin in 50 ml Acetonitril wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Azidomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on.

7,7 g Azidoverbindung wird in Ethylenglycoldimethylether suspendiert, dann 3,6 ml Trimethylphosphit zugegeben und 1,5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Man gibt 4,9 ml halbkonzentrierte HCl zu und kocht weitere 3 Stunden.

Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on, Hydrochlorid.

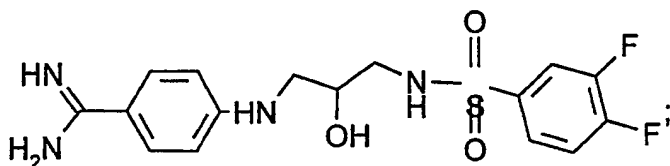
Die Verbindung wird in Dichlormethan suspendiert, mit basischem Ionenaustauscher versetzt und 2 Stunden gerührt. Nach Entfernen des Ionenaustauschers und des Lösungsmittels erhält man 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("D").

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "D" mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid 3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid 4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit 4-Chlor-3-nitro-benzolsulfonylchlorid 4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit Butylsulfonylchlorid N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid; mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid 3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit 2-Naphthylsulfonylchlorid N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid.

Analog Beispiel 2 erhält man durch Hydrierung der Sulfonamide die nachstehenden Verbindungen
4-{5-[(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 411;
4-{5-[4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 405;
4-{5-[(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 424;
4-{5-[(Butylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 355;
4-{5-[(3-Trifluormethylbenzolsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 443;
4-{5-[(2-Naphthylsulfonylamino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 425.

Beispiel 8

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man aus 3,4-Difluor-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-[3-(3,4-Difluor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 385



aus 4-Methoxy-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-[3-(4-Methoxy-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
aus 4-Chlor-3-nitro-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-[3-(3-Amino-4-chlor-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid 4-[3-(Butylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 329;
aus 3-Trifluormethyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-[3-(3-Trifluormethyl-benzolsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 417;
aus N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-propylsulfonamid 4-[3-(Propylsulfonylamino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 391.

Beispiel 9

Eine Lösung von 30,0 g {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und 300 ml wäßrige Methylaminlösung in 300 ml THF wird 18 Stunden unter Druck bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 5-Methylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("E").

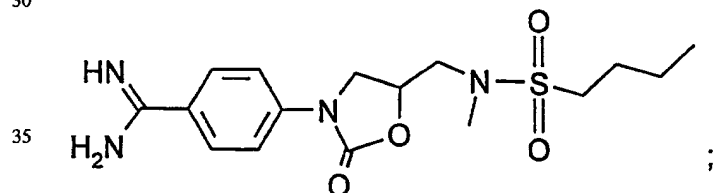
Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "E" mit Butylsulfonylchlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid; mit 4-Isopropyl-benzolsulfonylchlorid 4-Isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit 3-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid; mit Phenylvinylsulfonylchlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid; mit 2-Naphthylsulfonylchlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid; mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxa-

- zolidin-5-ylmethyl)-benzolsulfonamid;
 mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonylchlorid 2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit Benzoylchlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid,
 mit 2-Naphthylcarbonsäurechlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-carbonsäureamid;
 mit Cyclohexylcarbonsäurechlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-cyclohexylcarbonsäureamid;
 mit 4-Biphenylcarbonsäurechlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenyl-carbonsäureamid;
 mit 4-Chlorbenzoylchlorid 4-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzamid;
 mit 4-(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonylchlorid 4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 3,4-Difluor-benzolsulfonylchlorid 3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 4-tert.-Butyl-benzolsulfonylchlorid 4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 4-Trifluormethyl-benzolsulfonylchlorid 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 4-Pentyl-benzolsulfonylchlorid 4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid;
 mit 1-Naphthylsulfonylchlorid N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid.

Analog Beispiel 2 erhält man die nachstehenden Verbindungen

5-{5-[(Butylsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 369

30



- 5-{5-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 431;
 5-{5-[(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;
 5-{5-[(Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 417;
 5-{5-[(2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(4-Propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-methyl}-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin;
 5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin.

Analog erhält man aus {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester und Butylamin die Verbindung 5-Butylaminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on ("E-1").

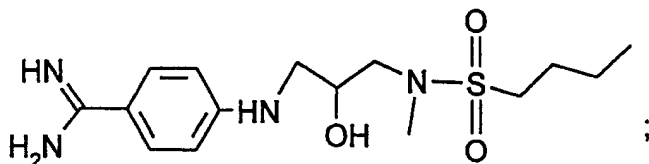
Man erhält durch Umsetzung von E-1"

- mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid 6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid;
 mit 4-Biphenylsulfonylchlorid N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenyl-sulfonamid;
 mit 2-Naphthylsulfonylchlorid N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid.

Beispiel 10

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-butylsulfonamid 4-{3-[(Butan-1-sulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin



5

- aus 4-Isopropyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405; 10
- aus 3-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(3-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431;
- aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-phenylvinylsulfonamid 4-{3-[(Phenylethylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin; 15
- aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid 4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 343;
- aus 6-Chlor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid 4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 447; 20
- aus 4-Propyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-Propyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;
- aus 4-Methoxy-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-Methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 393; 25
- aus 2,4,6-Trimethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(2,4,6-Trimethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 405;
- aus 5-{5-[(Benzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin 4-{3-[(Benzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin; 30
- aus 5-{5-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin 4-{3-[(2-Naphthylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- aus 5-{5-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin 4-{3-[(Cyclohexylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- aus 5-{5-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin 4-{3-[(4-Biphenylcarbonyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin; 35
- aus 5-{5-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-methyl]-2-oxo-oxazolidin-3-yl}-benzamidin 4-{3-[(4-Chlorbenzoyl-methyl-amino)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin;
- aus 4-(1,1-Dimethylpropyl)-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(1,1-Dimethylpropyl)-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433; 40
- aus 3,4-Difluor-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(3-Fluor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 411;
- aus 4-tert.-Butyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-tert.-Butyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 419; 45
- aus 4-Trifluormethyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-Trifluormethyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 431; 50
- aus 4-Pentyl-N-methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-benzolsulfonamid 4-{3-[(4-Pentyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 433;
- aus N-Methyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-1-naphthylsulfonamid 4-{3-[(1-Naphthylsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, Acetat, FAB 413;
- aus 6-Chlor-N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthylsulfonamid 4-{3-[(6-Chlor-2-naphthyl-sulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin, 55
- aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-4-biphenyl-sulfonamid 4-{3-[(4-Biphenylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;
- aus N-Butyl-N-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-2-naphthyl-sulfonamid 4-{3-[(2-Naphthylsulfonyl)-butyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin. 60

Beispiel 11

Eine Lösung von 10,9 g 3-(4-Cyanphenyl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on ("F"), 5,9 g 3-Cyanphenol, 26,2 g Triphenylphosphin und 13,1 g Diethylazodicarboxylat in 250 ml THF wird 4 Stunden unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-Cyanphenyl)-5-[(3-cyanphenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on. 65

Eine Lösung von 8,5 g der Dicyanverbindung, 5,5 g Hydroxylammoniumchlorid und 11,2 g Natriumcarbonat in 130 ml DMF wird 3 Stunden bei 60° gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-(4-N-Hydroxyamidino-phenyl)-5-

[(3-N-hydroxyamidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 2 erhält man daraus durch Hydrierung die Verbindung 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 159–160°, FAB 354.

Analog erhält man durch Umsetzung von "F"

- 5 mit 4'-Hydroxy-biphenyl-4-carbonitril, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4'-amidino-4-biphenyl-yl)-oxy]-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 214–224°;
 mit 4-Cyanphenol, Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid und Reduktion die Verbindung 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(4-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on, Diacetat, F. 164° (Zersetzung);
 mit 4-Cyan-N-(ethoxycarbonyl)-benzolsulfonamid die Verbindung N-[3-(4-Cyanphenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-N-ethoxycarbonyl-4-cyan-benzolsulfonamid, Diacetat, FAB 489.

Beispiel 12

15 Eine Lösung von 400 mg {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester 240 mg Phenylpiperazin und 120 mg Natriumhydrogencarbonat in 10 ml Acetonitril wird 18 Stunden bei 80° erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus 4-[2-Oxo-5-(4-phenyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 380.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 5-Brommethylbenzo[2,1,3]-thiadiazol die Verbindung 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus 4-[2-Oxo-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-ylmethyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 512.

25 Analog erhält man durch Umsetzung von {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester

mit 2-Piperazin-1-yl-pyrimidin 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

mit Benzylpiperazin 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on,

30 mit (Benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man durch Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-[2-Hydroxy-3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl-propylamino)-benzamidin, Acetat, FAB 356;

35 aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-benzyl-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-[2-Hydroxy-3-(4-benzyl-2-yl-piperazin-1-yl-propylamino)-benzamidin, Acetat, FAB 368;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-[2-Hydroxy-3-(4-(benzo[2,1,3]-thiadiazol-5-yl)-2-yl-piperazin-1-yl-propylamino)-benzamidin, Trifluoracetat, FAB 412.

40

Beispiel 13

Eine Lösung von 200 mg "A" und 66 mg Butylisocyanat in 10 ml Dichlormethan wird 4 Stunden gerührt. Man gibt 400 mg Aminomethylpolystyrol dazu und rührt weitere 12 Stunden. Man entfernt das Polystyrol und das Lösungsmittel und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Cyclohexylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

50 mit 4-Methoxyphenylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 4-Trifluormethylphenylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

55 mit 4-Chlorphenylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

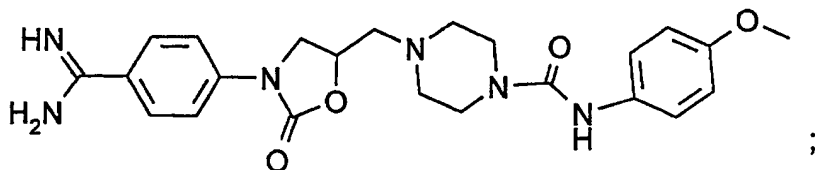
mit 3-Ethoxycarbonylphenylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on;

mit 1-Naphthylisocyanat 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on.

60 Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-[2-Oxo-5-[4-[N-(4-methoxyphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 453

65



5

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-{2-Oxo-5-[4-[N-(4-trifluormethylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 473;

10

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-{2-Oxo-5-[4-[N-(4-chlorphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 457;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on 4-[2-Oxo-5-(4-butylaminocarbonyl-piperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-3-yl]-benzamidin, Acetat, FAB 403;

15

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-{2-Oxo-5-[4-[N-(3-ethoxycarbonylphenyl)-aminocarbonyl]-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 495;

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-{2-Oxo-5-[4-(naphth-1-yl-aminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-3-yl}-benzamidin, Acetat, FAB 403.

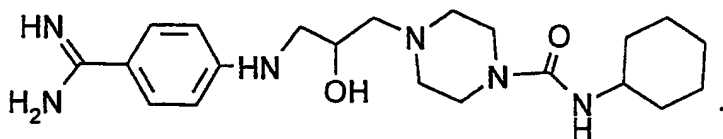
20

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-(4-butylaminocarbonylpiperazin-1-ylmethyl)-oxazolidin-2-on 4-[3-(4-Butylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 377;

25

aus 3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-5-[4-(cyclohexylaminocarbonyl)-piperazin-1-ylmethyl]-oxazolidin-2-on 4-[3-(4-Cyclohexylaminocarbonyl-piperazin-1-yl)-2-hydroxy-propylamino]-benzamidin, Acetat, FAB 403



30

Beispiel 14

35

Eine Lösung von 1 Äquivalent {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl}-methansulfonsäuremethylester, 3-Äquivalenten Glycinbenzylester, Methansulfonat und 3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält {3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino}-essigsäurebenzylester ("G").

40

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von "G"

mit 6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonylchlorid {N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester.

45

Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man daraus

{N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 517, sowie {N-[6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "G"

mit Naphth-2-ylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung {N-[Naphth-2-yl-sulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 483;

50

mit 4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung {N-[4-Methoxy-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure Acetat, FAB 453;

mit Phenylvinylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung {N-[Phenylvinylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 549;

55

mit 4-Biphenylsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung {N-[4-Biphenylsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäure, Acetat, FAB 509;

mit 4-Propyl-benzolsulfonylchlorid und anschließender Hydrierung {N-[4-Propyl-benzolsulfonyl],N-[3-(4-amidino-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-amino}-essigsäurebenzylester, Acetat, FAB 565.

60

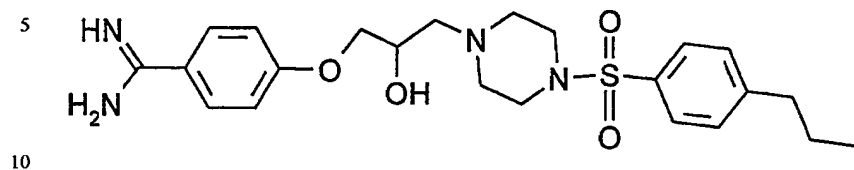
Beispiel 15

Eine Lösung von 4-Oxiranylmethoxy-benzonitril und BOC-Piperazin in Methanol wird 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 4-[2-Hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzonitril. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid ergibt N-Hydroxy-4-[2-hydroxy-3-(4-BOC-piperazin-1-yl)-propoxy]-benzamidin. Durch anschließende Acylierung mit Acetanhydrid erhält man 2-Acetoxy-1-(4-BOC-piperazin-1-yl)-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan. Nach Abspaltung der BOC-Gruppe mit HCl in Dioxan ergibt die Umsetzung mit 4-Propylphenylsulfonylchlorid die Verbindung 2-Acetoxy-1-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan.

65

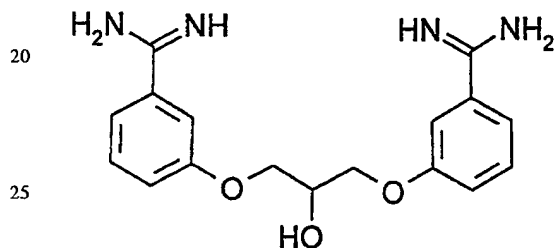
razin-1-yl]-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenoxy]-propan.

Durch Umsetzung analog Beispiel 3 und 4 erhält man die Verbindung 4-[2-Hydroxy-3-[4-(4-propylphenylsulfonyl)-piperazin-1-yl]-propoxy]-benzamidin



Beispiel 16

10,0 g 3-Oxiranylmethoxy-benzonitril ("H") und 7,1 g 3-Cyanphenol werden zusammen mit 173 mg Cäsiumfluorid bei 1300 geschmolzen. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 11,8 g 1,3-Bis-(3-Cyan-phenoxy)-2-hydroxypropan. Die anschließende Umsetzung mit Hydroxylammoniumchlorid ergibt 1,3-Bis-[3-(N-hydroxyamidino)-phenoxy]-2-hydroxypropan. Durch Hydrierung analog Beispiel 2 erhält man 1,3-Bis-(3-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat



Analog erhält man die Verbindung 1,3-Bis-(4-amidino-phenoxy)-2-hydroxypropan, Diacetat, FAB 329.

30 Analog erhält man durch Umsetzung von "H" mit den nachstehenden Phenolen

4-Chlorphenol,
4-Methylphenol,
Phenol,
4-Methoxyphenol,

35 4-Cyclohexylphenol

und anschließender Reaktion mit Hydroxylammoniumchlorid sowie Hydrierung die nachstehenden Verbindungen

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-chlorphenoxy)-propan,

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methylphenoxy)-propan,

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-phenoxy-propan,

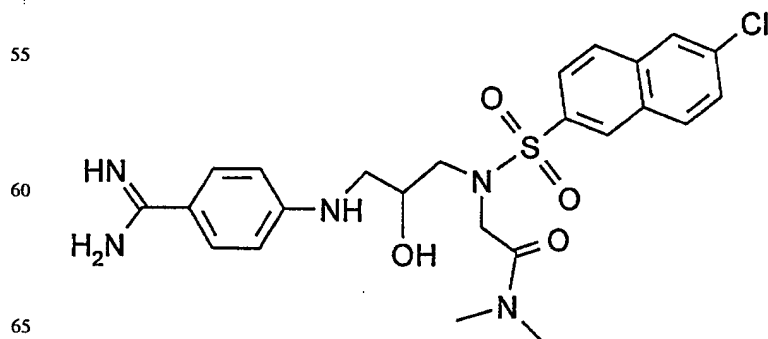
40 1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-methoxyphenoxy)-propan,

1-(3-Amidinophenoxy)-2-hydroxy-3-(4-cyclohexylphenoxy)-propan.

Beispiel 17

45 Eine Lösung von 1 Äquivalent N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-(6-chlor-2-naphthyl)-sulfonamid ("I") [erhältlich durch Umsetzung von 5-Aminomethyl-3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-oxazolidin-2-on mit 6-Chlor-2-naphthylsulfonylchlorid], je 1,1 Äquivalent N,N'-Dimethyl-chloracetamid und Cäsiumcarbonat in DMF wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und erhält 2-((6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-{3-[4-(5-methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl}-amino)-N,N'-dimethylacetamid.

Analog Beispiel 3 und 4 erhält man daraus die Verbindung 2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-dimethyl-acetamid



Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit N,N'-Diethyl-chloracetamid,

N,N'-Dipropyl-chloracetamid,

N-Phenyl-chloracetamid und

N,N'-Diphenyl-chloracetamid

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid, 5

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid und

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(6-chlor-2-naphthylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von N-{3-[4-(5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl)-phenyl]-2-oxo-oxazolidin-5-yl-
methyl)-(4-isopropylphenyl)-sulfonamid mit

N,N'-Dimethyl-chloracetamid,

N,N'-Diethyl-chloracetamid,

N,N'-Dipropyl-chloracetamid,

N-Phenyl-chloracetamid und

N,N'-Diphenyl-chloracetamid

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dimethyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diethyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-dipropyl-acetamid,

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N-phenyl-acetamid und

2-[[3-(4-Amidino-phenylamino)-2-hydroxy-propyl]-(4-isopropylsulfonyl)-amino]-N,N'-diphenyl-acetamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von "I" mit

Iodethan,

Benzylbromid,

4-Methoxybenzylbromid,

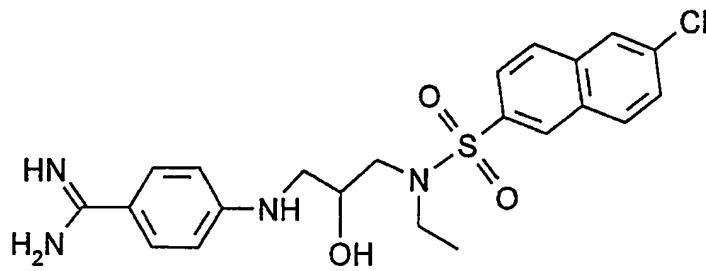
2-Brommethyl-naphthalin und

4-Chlormethyl-2-methylthiazol

und anschließender Spaltung des Oxazolidinon- und des Oxadiazolrings analog Beispiel 3 und 4 die Verbindungen

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-ethyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

40



4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-benzyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(4-methoxybenzyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin,

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(naphth-2-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin und

4-{3-[(6-Chlor-2-naphthylsulfonyl)-(2-methylthiazol-4-ylmethyl)-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin.

45

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff. 50

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff. 55

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden. 60

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen. 65

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

5

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

10

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

15

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

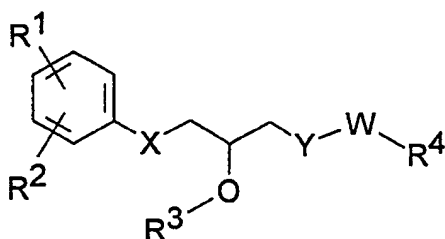
20

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

25

30

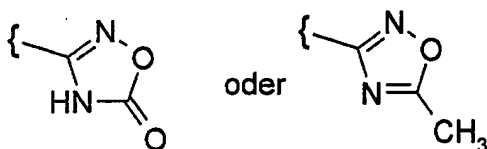


35

worin

R^1 -C(=NH)-NH₂, das auch einfach durch -COA, -CO-[C(R⁵)₂]_n-Ar, -COOA, -OH oder durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe substituiert sein kann,

40



45

R^2 H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, N HSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA oder S(O)_nAr,

R^3 R⁵ oder -[C(R⁵)₂]_n-COOR⁵,

R^3 und X zusammen auch -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings, wobei R^3 -C=O und X N bedeutet,

R^4 A, Cycloalkyl, -[C(R⁵)₂]_nAr, -[C(R⁵)₂]_nHet oder -CR⁵=CR⁵-Ar,

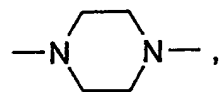
50

R^5 H, A oder Benzyl,

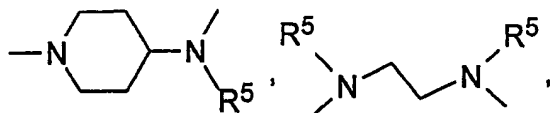
X O oder NR⁵,

Y O, NR⁵, N[C(R⁵)₂]_n-Ar, N[C(R⁵)₂]_n-Het, N[C(R⁵)₂]_n-COOR⁵,

55



60



65

N[C(R⁵)₂]_n-CON(R⁵)₂, N[C(R⁵)₂]_n-CONR⁵Ar oder N[C(R⁵)₂]_n-CONAr₂,

W eine Bindung, -SO₂-, -CO-, -COO- oder -CONR⁵-,

A Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch O- oder S-Atome oder durch -CR⁵=CR⁵-Gruppen und/oder 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, Ar', OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA,

NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr', COR⁵, COAr', S(O)_nA oder S(O)_nAr substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R¹, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁵, CON(R⁵)₂, COR⁵, oder S(O)_nA substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach durch Hal, A, Ar', OR⁵, COOR⁵, CN, N(R⁵)₂, NO₂, NHCOA, NHCOAr' und/oder Carbonylsauerstoff substituiertes gesättigtes oder ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 0,1 oder 2 bedeutet,

sowie deren Salze.

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

a) 4-{3-[4-(2,6-Dichlor-4-methoxy-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

b) 4-{3-[4-(4-Isopropyl-benzolsulfonyl)-methyl-amino]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin

c) 4-{3-[4-(1-Naphthyl-benzolsulfonyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-propylamino}-benzamidin;

d) 3-(4-Amidino-phenyl)-5-[(3-amidino-phenoxy)-methyl]-oxazolidin-2-on.

sowie deren Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, indem man

i) eine Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazolderivat durch Hydrogenolyse freisetzt,

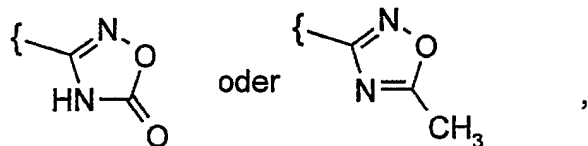
ii) eine konventionelle Aminoschutzgruppe durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel durch Wasserstoff ersetzt oder

eine durch eine konventionelle Schutzgruppe geschützte Aminogruppe in Freiheit setzt,

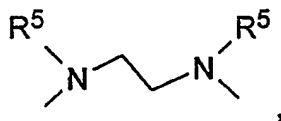
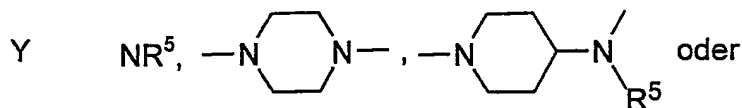
oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R¹



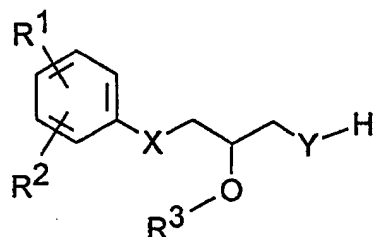
R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



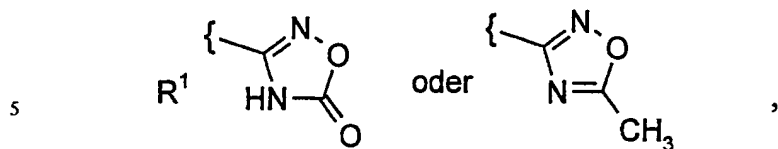
W -SO₂- oder -CO- bedeuten,

und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

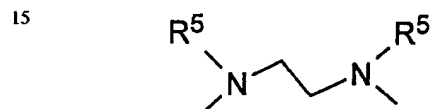
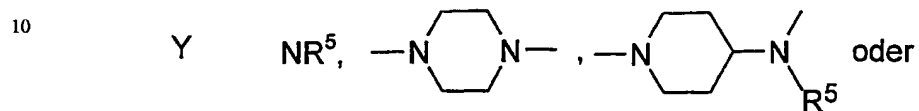
eine Verbindung der Formel II



worin



R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



20 bedeuten,
und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

R^4 -W-L III

25

worin

W -SO₂- oder -CO- bedeutet,

R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

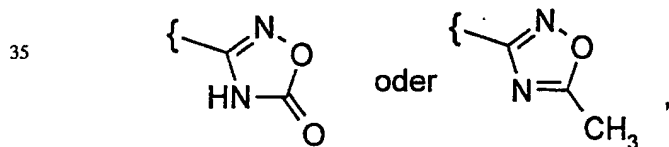
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

30

umsetzt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin R^1



40 R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

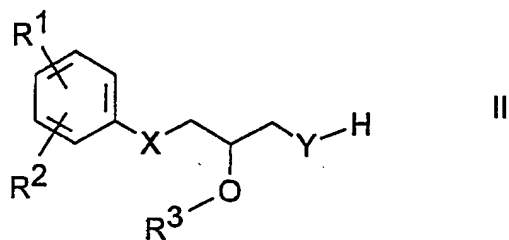
Y O,

W eine Bindung bedeuten,

und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

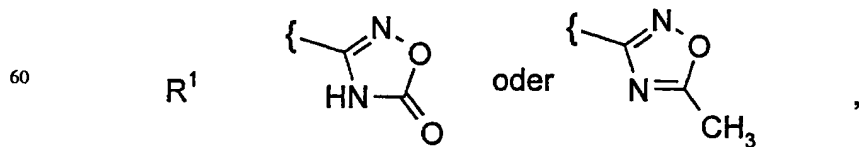
eine Verbindung der Formel II

45



55

worin



65

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

Y O bedeuten,

und R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

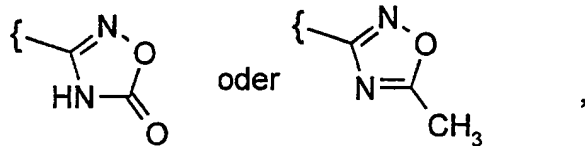
mit einer Verbindung der Formel IV

R⁴-W-OH IV

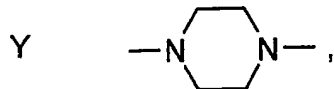
worin

W eine Bindung bedeutet,
 und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 umsetzt, oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
 worin R¹



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

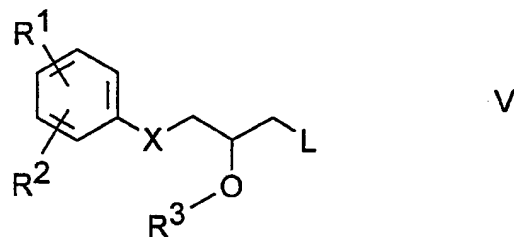


W eine Bindung,

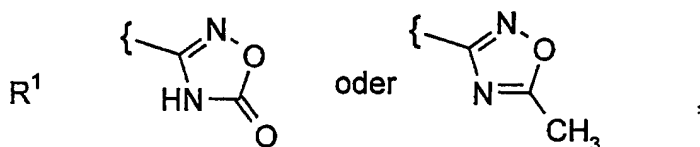
R⁴-[C(R⁵)₂]_nAr oder -[C(R⁵)₂]_nHet,

n 0 bedeuten,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 eine Verbindung der Formel V



worin



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

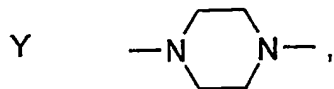
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

und R² die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 mit einer Verbindung der Formel VI

R⁴-W-Y-H VI

worin

W eine Bindung,

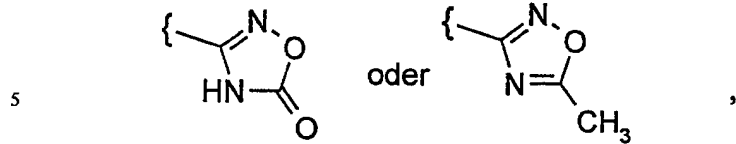


R⁴-[C(R⁵)₂]_nAr oder -[C(R⁵)₂]_nHet und

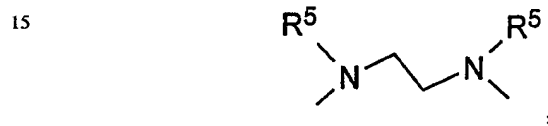
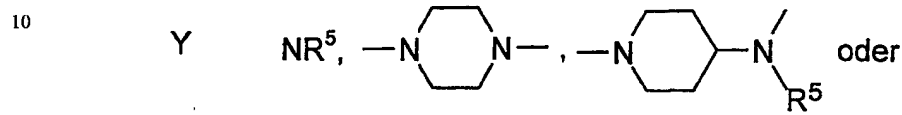
n 0 bedeuten,

umsetzt, oder

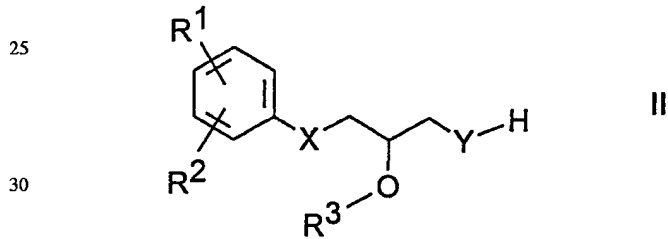
e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
 worin R¹



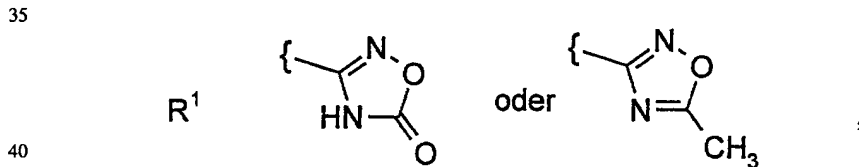
R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,



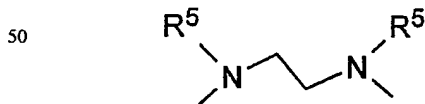
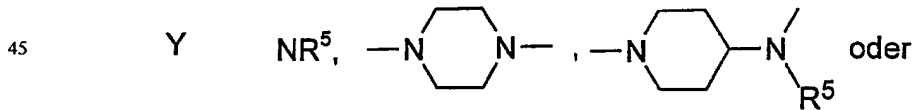
20 W -CONH- bedeuten,
und R² und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
eine Verbindung der Formel II



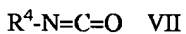
worin



R³ und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,

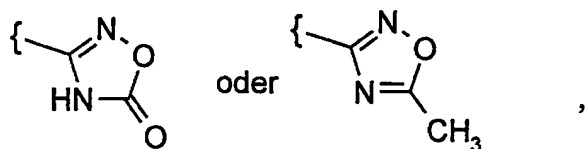


55 bedeuten,
und R² und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,
mit einer Verbindung der Formel VII



60 worin
R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
umsetzt, oder
f) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,
worin R¹

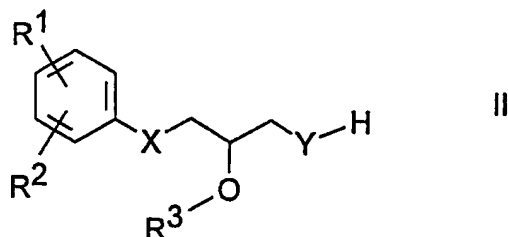
65



5

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings,
 $Y N[C(R^5)_2]_n-COOR^5$,
 W SO_2 bedeuten,
 und R^2 und R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
 eine Verbindung der Formel II

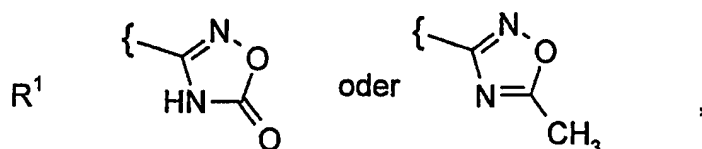
10



15

20

worin



25

30

R^3 und X zusammen -CO-N- unter Ausbildung eines 5-Rings, bedeuten,
 $Y N[C(R^5)_2]_n-COOR^5$
 und R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben
 mit einer Verbindung der Formel VIII

35

R^4-SO_2-L VIII

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,
 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 umsetzt, oder

40

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

worin

X NH und

45

R^3 H bedeutet,

und R^1 , R^2 , R^4 , Y und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

sie aus ihren Oxazolidinonderivaten durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I,

50

worin R^1 -C(=NH)-NH₂ bedeutet,

eine Cyangruppe in eine Amidinogruppe umwandelt, oder

i) in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 in einen oder mehrere Rest(e) R^1 , R^2 , R^3 und/oder R^4 umwandelt,

indem man beispielsweise

55

i) eine Estergruppe zu einer Carboxygruppe hydrolysiert,

ii) eine Nitrogruppe reduziert,

iii) eine Aminogruppe acyliert,

und/oder

k) eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

60

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

65

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

7. Arzneimittel der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

5 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Thrombosen, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65